

19 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

11 N° de publication :
Il n'utilise que pour les commandes de reproduction

2 619 309

21 N° d'enregistrement national :

88 10845

51 Inv Cl¹ : A 61 K 7/06.

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 11 août 1988.

30 Priorité : LU, 12 août 1987, n° 86.969.

43 Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 7 du 17 février 1989.

60 Références à d'autres documents nationaux appartenants :

71 Demandeur(s) : Société anonyme dite : L'OREAL - FR.

72 Inventeur(s) : Jean-François Grollier.

73 Titulaire(s) :

74 Mandataire(s) : Bureau D. A. Casalonga-Josse.

54 Association de dérivés de pyrimidine et de rétinoïdes en composants séparés pour induire et stimuler la croissance des cheveux et diminuer leur chute.

57 Association destinée à induire et à stimuler la croissance des cheveux et diminuer leur chute, caractérisée par le fait qu'elle comprend sous forme séparée :

- a. Un composant A contenant dans un milieu physiologiquement acceptable au moins un rétinoïde; et
- b. Un composant B contenant dans un milieu physiologiquement acceptable au moins un dérivé de pyrimidine.

BEST AVAILABLE COPY

FR 2 619 309 - A1

BEST COPY AVAILABLE

Association de dérivés de pyrimidine et de rétinoïdes en composants séparés pour induire et stimuler la croissance des cheveux et diminuer leur chute.

5 L'invention est relative à l'association de dérivés de pyrimidine et de rétinoïdes, pour une utilisation successive ou décalée dans le temps en vue d'induire et stimuler la croissance des cheveux et diminuer leur chute.

10 L'homme a un capital de 100.000 à 150.000 cheveux et il est normal de perdre quotidiennement 50 à 100 cheveux. La maintenance de ce capital résulte essentiellement du fait que la vie d'un cheveu est soumise à un cycle dit cycle pilaire au cours duquel le cheveu se forme, croît et tombe avant d'être remplacé par un nouveau cheveu qui apparaît dans le même follicule.

15 On observe au cours d'un cycle pilaire successivement trois phases : à savoir, la phase anagène, la phase catagène et la phase télogène.

20 Au cours de la première phase, dite anagène,

le cheveu passe par une période de croissance active associée à une intense activité métabolique au niveau du bulbe.

La deuxième phase dite catagène est transitoire et elle est marquée par un ralentissement des activités mitotiques. Au cours de cette phase, le cheveu subit une évolution, le follicule s'atrophie et son implantation dermique apparaît de plus en plus haute.

La phase terminale dite télogène correspond à une période de repos du follicule et le cheveu finit par tomber poussé par un cheveu anagène naissant.

Ce processus de renouvellement physique permanent subit une évolution naturelle au cours du vieillissement, les cheveux deviennent plus fins et leurs cycles plus courts.

L'alopecie survient lorsque ce processus de renouvellement physique est accéléré ou perturbé, c'est-à-dire que les phases de croissance sont raccourcies, le passage des cheveux en phase télogène est plus précoce et les cheveux tombent en plus grand nombre. Les cycles de croissance successifs aboutissent à des cheveux de plus en plus fins et de plus en plus courts, se transformant peu à peu en un duvet non pigmenté qui peut conduire à la calvitie.

Le cycle pilaire est tributaire par ailleurs de nombreux facteurs pouvant entraîner une alopecie plus ou moins prononcée. Parmi ces facteurs, on peut citer les facteurs alimentaires, endocriniens, nerveux.

On recherche depuis de nombreuses années dans l'industrie cosmétique ou pharmaceutique des compositions permettant de supprimer ou de réduire l'effet de l'alopecie et notamment d'induire ou de stimuler la croissance des cheveux et diminuer leur chute.

On cherche notamment à prolonger la phase anagène du cycle pilaire par rapport à la phase télogène qui, comme indiqué ci-dessus, conduit à la chute des cheveux.

La demande WO-A-8302558 décrit déjà des compositions à base de rétinoides et de 2,4-diamino-6-pipéridino-pyrimidine-3 oxyde encore connu sous le nom de "Minoxidil", utilisées notamment pour accroître la croissance des cheveux humains et traiter certains types d'alopecie.

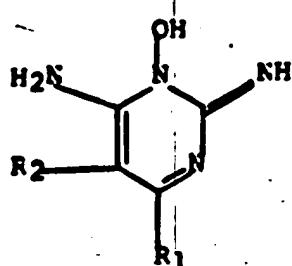
La demanderesse a découvert qu'il était possible de façon surprenante d'améliorer l'effet d'induction et de stimulation de la croissance des cheveux et la diminution de leur chute en appliquant dans des étapes séparées le rétinoyde et le dérivé de pyrimidine.

L'invention a donc pour objet une association de dérivés de pyrimidine et de rétinoides, destinés à être utilisés de façon successive ou décalée dans le temps pour induire ou stimuler la croissance des cheveux et diminuer leur chute.

D'autres objets de l'invention apparaîtront à la lecture de la description et des exemples qui suivent.

L'association conforme à l'invention est essentiellement caractérisée par le fait qu'elle comprend :

- a) un composant A contenant dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un rétinoyde, et
- b) un composant B contenant dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un dérivé de pyrimidine répondant à la formule :



5

10

15

20

25

30

35

dans laquelle R₁ désigne un groupement - dans lequel R₃ et R₄ peuvent être choisis parmi l'hydrogène,

un groupement alkyle, alcényle, alkylaryle ou cycloalkyle inférieur, R₃ et R₄ peuvent également former un hétérocycle avec l'atome d'azote auquel ils sont liés choisi entre autres parmi les groupements aziridinyle, azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, hexahydroazépinyle, heptaméthylèneimine, octaméthylèneimine, morpholine et alkyle inférieur-4-pipérazinyle, les groupements hétérocycliques pouvant être substitués sur les atomes de carbone par un à trois groupements alkyle inférieur, hydroxy ou alcoxy; le groupement R₂ est choisi parmi l'hydrogène, un groupement alkyle, alcényle, alkylalcoxy, cycloalkyle, aryle, alkylaryle, arylalkyle, alkylarylalkyle, alcoxyarylalkyle ou haloarylalkyle inférieur ainsi que les sels d'addition d'acides physiologiquement acceptables. Les composants A et B sont destinés à être utilisés de façon séparée ou décalée dans le temps en vue d'induire et stimuler la croissance des cheveux et diminuer leur chute. Ils peuvent également être mélangés extemporanément tout juste avant l'emploi.

Dans l'association conforme à l'invention, pour les composés de formule (I), le groupement alkyle ou alcoxy désigne de préférence un groupement ayant 1 à

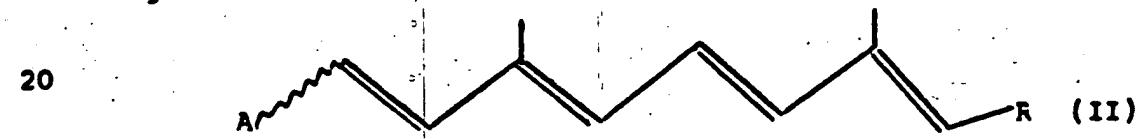
4 atomes de carbone; un groupement alcéryle désigne de préférence un groupement ayant 2 à 5 atomes de carbone; aryle désigne de préférence phényle et cycloalkyle désigne de préférence un groupement ayant 4 à 6 atomes de carbone.

Les composés préférés sont constitués par des composés dans lesquels R₂ désigne hydrogène et R₁

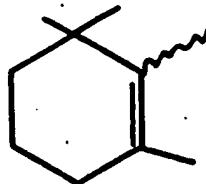
représente un groupement -N- / dans lequel R₃ et R₄
10

forment un cycle pipéridinyle ainsi que leurs sels tels que par exemple le sulfate. Parmi ces composés, le composé particulièrement préféré est constitué par l'amino-6 dihydro-1,2 hydroxy-1 imino-2 pipéridino-4-pyrimidine encore appelé "Minoxidil".

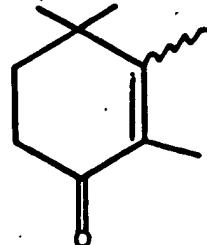
Les rétinoides sont des composés connus en eux-mêmes et peuvent être définis par la formule générale suivante :



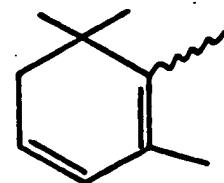
dans laquelle :
25 (a) A est un groupement choisi parmi les groupements de formules :



(IIIa)

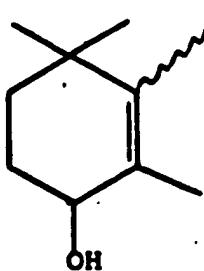


(IV)



(IIIb)

5



(V)

10

- lorsque A désigne un groupement de formule (IIIa), R est choisi parmi les groupements suivants :

CHO ; CH₂OR₅,

dans lequel R₅ désigne hydrogène, alkyle inférieur en C₁-C₄;

le groupement -C-R₆, où R₆ désigne alkyle linéaire cu

15

ramifié en C₁-C₁₆;

CH₂SR₇, dans lequel R₇ désigne hydrogène ou méthyle;

-C-X, dans lequel X désigne :

20

(i) OH;

(ii) OR₈ où R₈ désigne un radical alkyle en C₁-C₁₅, arylalkyle en C₁-C₄, éventuellement substitué sur le groupement aryle, arylcarboxyalkyle en C₁-C₄, éventuellement substitué sur le groupement aryle, hydroxyalkyle en C₁-C₄, amidoalkyle en C₁-C₄;

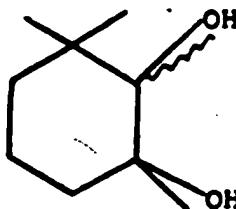
25

(iii) NR₉R₁₀, dans lequel R₉ ou R₁₀, identiques ou différents, désignent hydrogène, alkyle en C₁-C₆, hydroxyalkyle en C₁-C₄, aryle éventuellement substitué;

30

R₉ ou R₁₀ pouvant représenter un hétérocycle éventuellement substitué ou pouvant former conjointement avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés un hétérocycle, lui-même éventuellement substitué;

(iv) le groupement N₃;



(VI)

ou bien un groupement de formule $\text{CH}_2\text{NHR}_{11}$, dans lequel R₁₁ désigne un radical benzoyle éventuellement substitué;

5 - lorsque A désigne un groupement de formule (IIIB), (IV), (V) ou (VI), R désigne COOH ainsi que sa forme salifiée ou estérifiée;

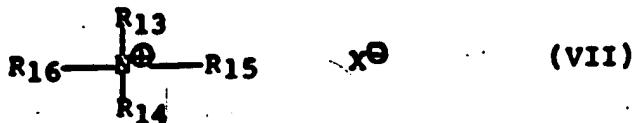
10 (b) A est un groupement choisi parmi les groupements aryle ou aryle substitué, un hétérocycle ou un hétérocycle substitué, un groupement aryl-hétérocyclique éventuellement substitué sur l'hétérocycle ou arylhomocyclique éventuellement substitué sur le noyau aromatique, R désignant dans ce cas un groupement COCH_3 , COOR_{12} où R₁₂ désigne un radical alkyle en C₁-C₄ ou bien un groupement amide substitué par un groupement alkyle en C₁-C₄ ainsi que leurs sels, leurs esters, physiologiquement acceptables.

15 Dans la formule précitée, alkyle en C₁-C₄ désigne de préférence méthyle, éthyle, n-butyle, t-butyle; alkyle en C₁-C₁₆ désigne de préférence éthyle, propyle, palmityle; aryle désigne de préférence phényle ou benzyle, les substituants des groupements aryle sont de préférence des groupements alkyle en C₁-C₄, alcoxy en C₁-C₁₂, hydroxyle, halogène, nitro, les groupements alcoxy ou alkyle pouvant eux-mêmes éventuellement être substitués par un groupement OH.

20 Les groupements hétérocycliques peuvent être entre autre des groupements dérivés de la phtalimide, de la succinimide, des hétérocycles de 4 à 6 chainons comportant un ou plusieurs atomes d'oxygène, un ou plusieurs atomes d'azote.

25 Les composés de la famille des rétinoïdes définis ci-dessus, sont en particulier choisis parmi : le rétinal, le rétinol, l'acétate, le propionate, le palmitate de rétinyle, l'acide rétinoïque sous les formes tout-trans, 13-cis, 9-cis, 11-cis, 9,13-dicis,

11,13-dicis, les rétinoates de zinc correspondants, les rétinoates d'ammonium quaternaire de formule :

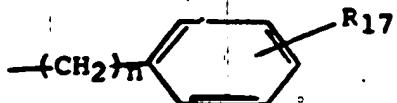


dans laquelle x^{\ominus} désigne un radical rétinoate tout-trans ou 13-cis; et

10 (i) R_{13} , R_{14} , R_{15} , identiques ou différents, désignent un groupement alcoyle linéaire en C₁-C₄ pouvant porter dans la chaîne un ou plusieurs groupement(s) hydroxyle,

R_{16} désignant alcoyle ou alcényle linéaire en C₁₂-C₁₈;

15 (ii) R_{15} désigne un groupement :



dans lequel :

n est égal à 0 ou 1,

20 R_{17} représente un atome d'hydrogène, ou halogène, un groupement hydroxyle, alcoyle ou hydroxyalcoyle en C₁-C₁₈, ou acyle en C₂-C₁₈;

R_{13} , R_{14} et R_{15} ayant les significations indiquées sous (i);

25 (iii) R_{13} et R_{14} peuvent former un hétérocycle aliphatique comportant éventuellement un atome d'oxygène, un atome d'azote ou un atome de soufre;

R_{15} ou R_{16} ayant les significations indiquées sous (i) et (ii).

30 D'autres composés rentrant dans la définition des rétinoides particulièrement utilisables conformément à l'invention, sont choisis parmi :

le tout-trans rétinoyloxyacétamide, le mélange des rétinoates tout-trans de 2-hydroxy 1-propyle et de 1-hydroxy 2-propyle, le 2-hydroxyéthyl tout-trans

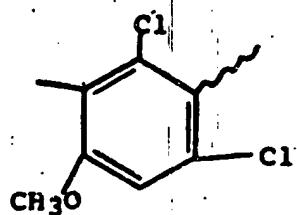
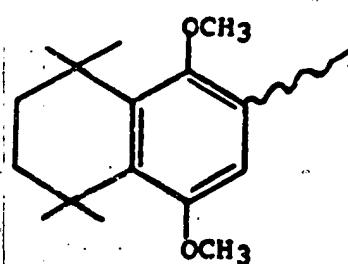
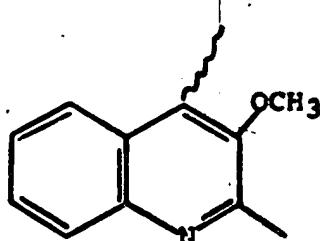
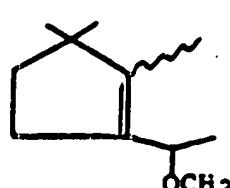
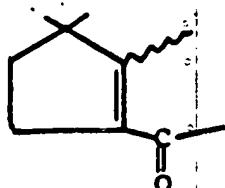
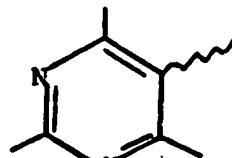
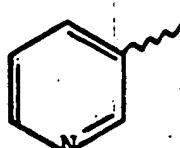
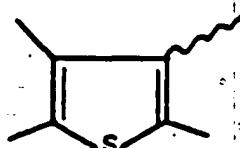
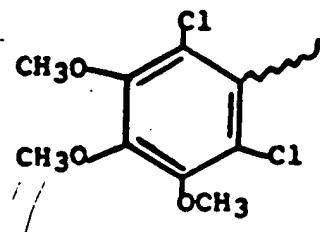
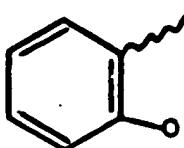
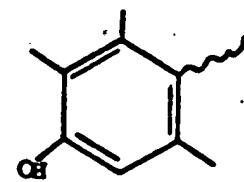
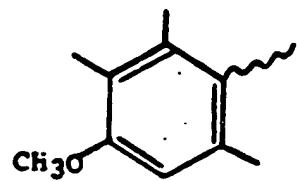
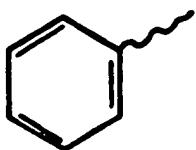
rétinoate, le 4-nitrobenzyl tout-trans rétinoate, le benzyl tout-trans rétinoate, le 4-(tout-trans rétinoyl oxyacétyl)catéchol, le 2-cyclohexyléthyl tout-trans rétinoate, le 10-carboxyméthyldécytl tout-trans rétinoate, le 4-hydroxybutyl tout-trans rétinoate, le cholestéryl tout-trans rétinoate, le 4-bromobenzyl tout-trans rétinoate, le cholestéryl tout-trans rétinoyloxyacétate, le tout-trans rétinoyloxyacétyle benzène, le 4-(tout-trans rétinoyloxyacétyl)-bromo benzène, le 4-(tout-trans rétinoyloxyacétyl)-nitrobenzène, le 4-(tout-trans rétinoyloxyacétyl)-benzonitrile, le tout-trans rétinoyloxyacétyl-2,4 dichlorobenzène, le N-(tout-trans rétinoylcxy)phtalimide, le N-(tout-trans rétinoylcxy)succinimide, le 4-(tout-trans rétinoyloxyacétyl)-méthoxybenzène, le 4-(tout-trans rétinoyloxyacétyl)-phénol, le 4-(tout-trans rétinoyloxyacétyl)3,4,5-triméthoxybenzène, le 4-(tout-trans rétinoyloxyacétyl)2,4,6-triméthylbenzène, le 4-(tout-trans rétinoyloxyacétyl) toluène, le 4-(tout-trans rétinoyloxyacétyl)éthoxybenzène, le 4-(tout-trans rétinoyloxyacétyl)acétoxybenzène, le 4-(tout-trans rétinoyloxyacétyl)naphtalène, le 4-(tout-trans rétinoyl oxyacétyl)biphényle, le 4-(tout-trans rétinoyloxyacétyl)-2,5-diméthoxybenzène, le 1-(tout-trans rétinoyloxyacétyl)2,4-diméthylbenzène, le 1-(tout-trans rétinoyloxyacétyl)3,4-diacétoxybenzène, le tout-trans rétinamide, le 2-hydroxyéthyl tout-trans rétinamide, le N-éthyl tout-trans rétinamide, le 4-(tout-trans rétinoyl) aminophénol, le N-méthyldiméthyldioxolane rétinamide, le N-(orthocarboxyphényl)rétinamide, le N-(p-carboxyphényl) rétinamide, le N-hydroxypropyl tout-trans rétinamide, le N-(hydroxypropyl)13-cis rétinamide, le N-(5-tétrazolyl)tout-trans rétinamide, le N-(5-tétrazolyl)13-cis rétinamide, le N-(3,4 méthylène dioxyphénylméthyl)tout-trans rétinamide, le N-(n-propyl)

tout-trans rétinamide, le N-tertiobutyl tout-trans rétinamide, le N-(1,1,3,3 tétraméthyl) butyl tout-trans rétinamide, le N-(4 carboxyméthyl 3-hydroxyphényl) tout-trans rétinamide, le N-[~~B~~-(3,4 diméthoxyphényl) 5 éthyl] tout-trans rétinamide, le 2-(tout-trans rétinoylamino) benzothiazole, le 1-(tout-trans rétinoyl)1,2,4 triazole, le N-(tout-trans rétinoyl)imidazole, la 1-nicotinoyl 2-(tout-trans rétinoyl) hydrazine, la N-(tout-trans rétinoyl) morpholine, la trans-β-ionone(tout-trans rétinoyl) hydrazone, la N,N'-dicyclohexyl N-(tout-trans rétinoyl) urée, l'acétone (tout-trans rétinoyl) hydrazone, la N-benzoylrétinylamine, l'azoture de rétinoyle.

Des groupements représentés par A et définis ci-dessus dans le paragraphe (b) en liaison avec les groupements aryle, aryle substitué, hétérocycle, hétérocycle substitué, aryl-hétérocycle substitué sur l'hétérocycle ou aryl-homocycle substitué sur le noyau aromatique, sont en particulier choisis parmi les groupements suivants :

2619309

11



12

Le groupement R pouvant avoir les significations COOH, CONHC₂H₅, COOC₂H₅.

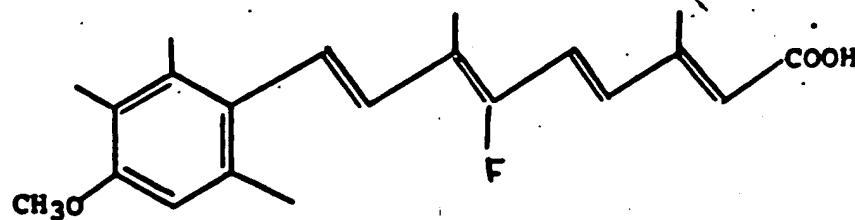
Les composés particulièrement préférés dans cette famille sont le motrétinide et l'étrétinate.

5

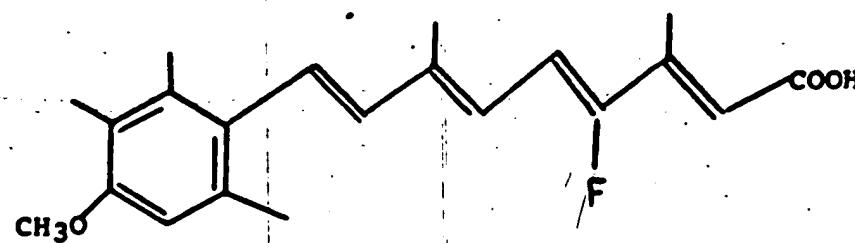
D'autres rétinoides utilisables conformément à l'invention répondent aux formules suivantes ou leurs sels ou esters physiologiquement acceptables:

2619309

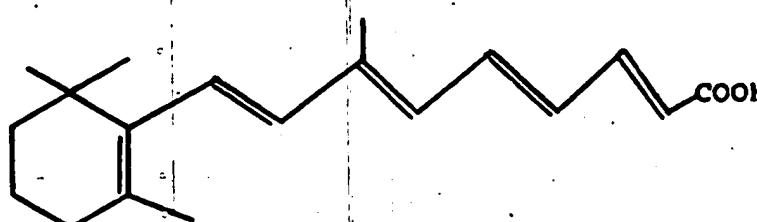
13



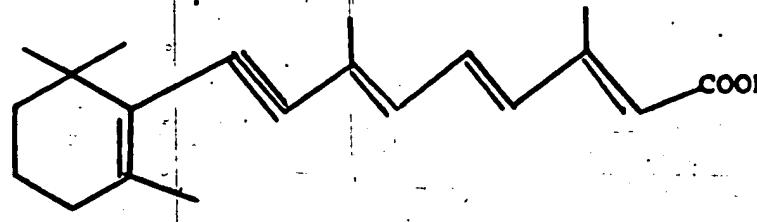
(VII)



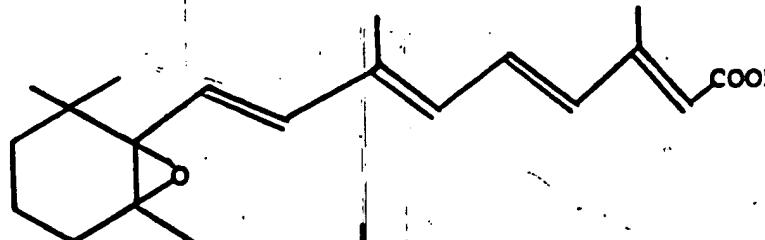
(VIII)



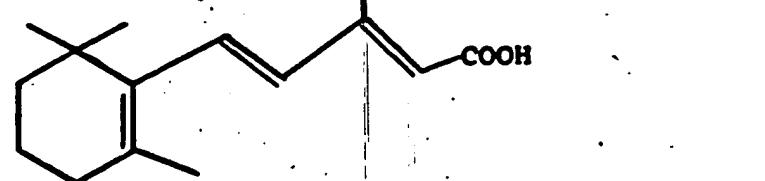
(IX)



(X)



(XI)

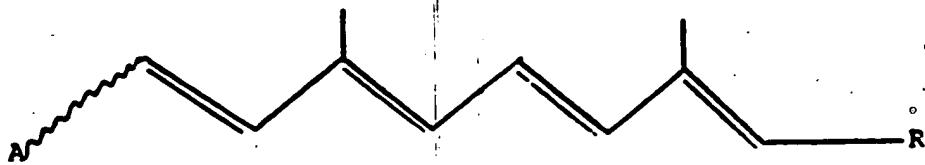


(XII)

Des composés de la famille des rétinoïdes utilisables conformément à l'invention, sont en particulier décrits dans les brevets US-A 4 190 594, 4 126 698, EP-A 010 209, EP-A 010 208, EP-A 09776, le brevet français 2 293 193, EP-A 033 095.

Les rétinoïdes plus particulièrement préférés conformément à l'invention répondent à la formule générale :

10



15

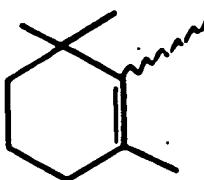
pouvant être sous les formes des isomères all-trans ou 13-cis et dans laquelle le groupement R désigne un

20

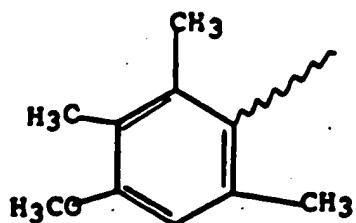
radical -X dans lequel X désigne OH, OY, Y désignant un groupement alkyle ayant de 1 à 15 atomes de carbone, X pouvant également désigner un groupement amino éventuellement mono- ou di-substitué par un groupement alkyle inférieur ayant de préférence 1 à 6 atomes de carbone, R peut également désigner un groupement -CH₂OH, -CHO, et A désignant un groupement :

25

5



ou



10

Parmi les dérivés particulièrement préférés, on peut citer les produits dénommés couramment : trétinoïne, isotrétinoïne, rétinol, môtretinide, étrétinate et les dérivés du rétinol tels que l'acétate, le palmitate ou le propionate, le tout-trans rétinoate de zinc.

15

Les composants A et B utilisés dans l'association conforme à l'invention peuvent se présenter sous des formes diverses habituellement utilisées pour une application topique et plus particulièrement de lotion éventuellement épaissie, de gel, d'émulsion, de mousse éventuellement conditionnée en aérosol.

20

Le milieu physiologiquement acceptable peut être constitué par de l'eau ou un mélange d'eau et d'un solvant choisi en particulier parmi les alcools inférieurs, comme l'alcool éthylique, l'alcool isopropylique, l'alcool tertiobutylique, les alkylène-glycols, les alkyléthers d'alkylèneglycol ou de dialkylèneglycol.

25

Les solvants sont présents de préférence dans des proportions comprises entre 1 et 80% en poids par rapport au poids total de la composition.

30

Ces milieux peuvent être épaissis à l'aide d'agents épaississants connus en eux-mêmes tels que plus particulièrement des acides polyacryliques réticulés par un agent polyfonctionnel tels que les produits vendus sous la dénomination "CARBOPOL" par la Société "GOODRICH" comme par exemple les CARBOPOL 910, 934,

35

934D, 940, 941, 1342, ou des épaississants résultant de l'interaction ionique d'un polymère cationique, constitué par un copolymère de cellulose ou d'un dérivé de cellulose greffé par un sel de monomère hydro soluble d'ammonium quaternaire, avec un polymère anionique carboxylique ayant une viscosité capillaire absolue dans le diméthylformamide ou le méthanol, à une concentration de 5% et à 30°C, inférieure ou égale à 30×10^{-3} Pa.s., l'épaississant lui-même ayant une viscosité Epprech-Drage, module 3, en solution à 1% dans l'eau à 25°C, supérieure ou égale à 0,5 Pas.

Des épaississants de ce type particulièrement préférés sont les épaississants résultant de l'interaction ionique d'un copolymère d'hydroxyéthyl-cellulose greffé par voie radicalaire par du chlorure de diallyldiméthylammonium tels que les produits vendus sous la dénomination "CELQUAT L 200 ou H 100" par la Société NATIONAL STARCH, avec des copolymères acide méthacrylique/méthacrylate de méthyle ou monomérate d'éthyle, méthacrylate de butyle, acide maléique.

D'autres agents épaississants ayant également une action gélifiante peuvent être choisis parmi les dérivés cellulosiques représentés plus particulièrement par l'hydroxyméthylcellulose, la carboxyméthyl-cellulose, l'hydroxybutylcellulose, l'hydroxyéthyl-cellulose et notamment les produits vendus sous la dénomination "CELLOSIZE QP et WP" par la Société UNION CARBIDE; ceux vendus sous la dénomination "NATROSOL 150 et 250" par la Société HERCULES; l'hydroxypropyl-cellulose tels que les produits vendus sous la dénomination "KLUCEL" (H, HF, HP, M, EF, G) par la Société HERCULES; la méthylhydroxyéthylcellulose tels que les produits vendus sous la dénomination de "TYLOSE MH 300" par la Société HOECHST; la méthylhydroxypropyl-cellulose tels que les produits vendus sous la

dénomination "METHOCEL" (E, F, J, K) par la Société DOW CHEMICAL.

On peut également utiliser des hétérobiopolysaccharides tels que les produits synthétisés par fermentation des sucres par des microorganismes, comportant en particulier des unités mannose, glucose et acide glucuronique ou galacturonique dans leurs chaînes, et plus particulièrement les gommes de xanthane ayant un poids moléculaire compris entre 1 000 000 et 50 000 000, ou les scléroglycanes. On peut citer notamment les produits vendus sous la dénomination de "KELTROL T ou TF", "KELZAN S", "KELZAN K9 C57", "KELZAN K8 B12", "KELZAN K3 B130", commercialisés par la Société KELCO; les produits vendus sous la dénomination "RHODOPOL 23, 23 SC", "RHODIGEL 23", par la Société RHONE-POULENC; les produits commercialisés sous la dénomination "DEUTERON XG" par la Société SCHONER; les produits vendus sous la dénomination d'"ACTIGUM CX9, CS11 et C56", vendus par la Société CECA/SATIA.

Ces épaississants sont utilisés de préférence en des proportions comprises entre 0,1 et 5% en poids, et de préférence entre 0,4 et 3% en poids par rapport au poids de chacun des composants.

Les compositions conformes à l'invention peuvent également contenir tous autres adjuvants habituellement utilisés dans les compositions topiques, cosmétiques ou pharmaceutiques, tels que plus particulièrement des agents conservateurs, des agents complexants, des colorants, des agents alcalinisants ou acidifiants, des parfums, des agents tensio-actifs, anioniques, cationiques, non ioniques, amphotères ou leurs mélanges, des polymères anioniques, cationiques, non ioniques, amphotères, ainsi que leurs mélanges.

Le pH de ces compositions peut varier entre 4 et 9.

Les rétinoïdes utilisés conformément à l'invention peuvent être présents dans les compositions utilisées dans des proportions comprises entre 0,001 et 2% en poids, et de préférence entre 0,01 et 0,5% en poids par rapport au poids total du composant A.

Les dérivés de pyrimidine de formule (I) sont utilisés dans les compositions conformes à l'invention, dans des proportions comprises de préférence entre 0,1 et 10% en poids, et de préférence entre 0,1 et 3% en poids et en particulier entre 0,25 et 2% en poids par rapport au poids du composant B.

Ces dérivés peuvent être présents, soit sous forme dissoute dans le milieu physiologiquement acceptable ou alors en totalité ou partiellement en suspension dans ce milieu, notamment sous forme de particules ayant une granulométrie inférieure à 80 μ et de préférence inférieure à 20 μ , et en particulier inférieure à 5 μ .

Ces compositions sont destinées à être appliquées de façon séparée ou décalée dans le temps dans un procédé de traitement du cuir chevelu en vue d'induire et stimuler la croissance des cheveux et diminuer leur chute.

Une forme de réalisation particulière consiste à appliquer dans un premier temps le composant A contenant le dérivé rétinoïque et après une durée de contact de 1 minute à 12 heures, à appliquer le composant B contenant le dérivé de pyrimidine de formule (I).

L'application du composant A à base du dérivé de rétinoïde peut s'effectuer de préférence le soir et l'application du composant B contenant le dérivé de pyrimidine s'effectue dans ce cas le matin. Ceci permet en particulier de remédier aux problèmes éventuels de photosensibilisation.

La demanderesse a constaté que l'application en deux temps de cette association était particulièrement efficace au niveau du traitement de la chute des cheveux, notamment par rapport à l'application d'une composition unique contenant les deux composants.

L'association conforme à l'invention peut être conditionnée dans un dispositif à plusieurs compartiments encore appelé "kit" ou nécessaire, dont le premier compartiment contient le composant A à base du rétinoïde et le second compartiment le composant B à base du dérivé de pyrimidine de formule (I).

L'association conforme à l'invention peut être appliquée, de préférence à une dose de 0,5 à 2 cm³ de lotion de dérivé de pyrimidine par application.

Le procédé de traitement conforme à l'invention peut se mettre en œuvre sous des formes diverses telles que, par exemple, en appliquant un shampoing à base de dérivés de rétinoïde, dans un premier temps, suivi d'une lotion contenant le dérivé de pyrimidine de formule (I). On peut également appliquer l'une des compositions sous forme de crème, et l'autre sous forme de mousse.

Une mise en œuvre particulièrement préférée consiste à appliquer la composition A sous forme de gel et à faire suivre le traitement par un rinçage avec une lotion au "Minoxidil".

Le procédé conforme à l'invention vise essentiellement le traitement thérapeutique de la chute des cheveux dans la mesure où il agit sur les fonctions ou les mécanismes biologiques à l'origine de la poussée des cheveux.

Ce procédé peut également être considéré comme un procédé de traitement cosmétique dans la mesure où il permet d'améliorer l'esthétique des cheveux en leur donnant une plus grande vigueur et un aspect meilleur.

Les exemples suivants sont destinés à illustrer l'invention sans pour autant présenter un caractère limitatif.

5

EXEMPLE 1

On prépare une

COMPOSITION A

10

- Acide rétinoïque	0,031 g
- Butylhydroxytoluène	0,001 g
- Alcool éthylique	95 g
- Propylèneglycol	qsp 100 g

15

Cette composition se présente sous forme de lotion.

20

On prépare une

COMPOSITION B

25

- Minoxidil	0,80 g
- Propylèneglycol	20 g
- Alcool éthylique	50 g
- Eau	qsp 100 g

25

pH = 8

Cette composition se présente sous forme de lotion.

30

On applique la composition A le soir, et la composition B le matin. L'utilisation de la composition A le soir présente l'avantage de ne pas exposer aux UV l'acide rétinoïque.

35

On peut également appliquer la composition A le matin et la composition B le soir, ou les appliquer de suite l'une après l'autre.

EXEMPLE 2

On utilise à titre de composition A celle indiquée dans l'exemple 1.

5

La composition B est la suivante :

- Minoxidil	0,625 g
- Alcool éthylique	95 g
10 - Propylèneglycol	qsp 100 g

Cette composition se présente sous forme de lotion.

15

On applique la composition A, puis la composition B, à un intervalle de 30 minutes.

EXEMPLE 3

20

On prépare la composition A suivante :

- Acide rétinoïque	0,025 g
- Butyl hydroxy toluène	0,020 g
- Butyl hydroxy anisole	0,030 g
25 - Alcool éthylique	50 g
- Eau	13 g
- Carbopol 940	1 g
- Triéthanolamine qs pH = 5	
- Propylèneglycol	qsp 100 g

30

Cette composition se présente sous forme d'un gel épais.

On prépare la composition B suivante :

- Minoxidil	2,2	g
- Propylène glycol	20	g
- Alcool éthylique	50	g
- Eau	qsp	100 g
pH = 8,35		

Cette composition se présente sous forme d'une lotion.

10

On applique la composition A le soir et la composition B le matin. On a également appliqué les compositions l'une après l'autre à un intervalle de 5 minutes.

15

EXEMPLE 4

On prépare la composition A suivante :

- Acide rétinoïque	0,025	g
- Butyl hydroxy toluène	0,050	g
- Hydroxy propyl cellulose	3	g
- Alcool éthylique absolu	qsp	100 g

25

Cette composition se présente sous forme d'un gel.

On prépare la composition B suivante :

- Minoxidil	0,5	g
- Hydroxyl propyl cellulose	3	g
- Alcool éthylique	50	g
- Eau	qsp	100 g
pH = 7,25		

Cette composition se présente sous forme d'un gel.

On applique la composition A le soir et la composition B le matin.

EXAMPLE 5

On prépare la composition A suivante :

10	- Acide rétinoïque	0,050	g
	- DLα-tocophérol	0,100	g
	- Alcool éthylique	50	g
	- Propylèneglycol	qsp	100

On prépare la composition B suivante :

15	- Minoxidil	1	g
	- Propylèneglycol	20	g
	- Alcool éthylique	50	g
20	- Eau	qsp	100
	pH = 8,3		

On applique successivement la composition A puis la composition B après un temps de pose de la composition A de 1 heure.

EXEMPLE 6

On prépare les deux compositions A et B suivantes, conditionnées en kit :

5 COMPOSITION A

	- Acide rétinoïque	0,062	g
	- Butylhydroxytoluène	0,025	g
	- Alcool éthylique	95	g
10	- Propylèneglycol	qsp	100

COMPOSITION B

15	- Minoxidil	1,25	g
	- Alcool éthylique	95	g
	- Propylèneglycol	qsp	100

20 Au moment de l'emploi, on réalise un mélange équivalant des deux compositions A et B, et l'on applique ce mélange extemporané sur les zones à traiter.

EXEMPLE 7

On prépare les compositions A et B suivantes,
que l'on conditionne en kit :

5

COMPOSITION A

10

- Acide rétinoïque	0,375	g
- Butylhydroxytoluène	0,025	g
- Alcool éthylique	95	g
- Propylèneglycol	qsp	100

20

COMPOSITION B

15

- Minoxidil	2,2	g
- Propylèneglycol	20	g
- Alcool éthylique	50	g
- Eau	qsp	100

25

Au moment de l'emploi, on mélange 0,4 g de la composition A à 5,06 g de la composition B, et l'on applique ce mélange extemporané sur les zones à traiter à raison d'1 g par application journalière.

L'acide rétinoïque utilisé dans les exemples 1 à 7 est la forme d'acide généralement vendu sous la dénomination trétinoïne ou acide rétinoïque tout-trans.

EXEMPLE 8

On prépare les deux compositions A et B suivantes que l'on conditionne en kit :

5 COMPOSITION A

- Rétinate de zinc	0,05	g
- Hydroxypropylcellulose, vendue sous la dénomination KLUCEL G par la Société HERCULES	3	g
- Butylhydroxytoluène	0,1	g
- Alcool éthylique	qsp	100 g

10 Cette composition A se présente sous forme
15 d'un gel.

COMPOSITION B

- Minoxidil	2,2	g
- Propylèneglycol	20	g
- Alcool éthylique	50	g
- Eau	qsp	100 g

20 On applique les deux compositions A et B
25 séparément ou de façon décalée dans le temps, soit l'une
après l'autre, soit A le matin, B le soir ou vice versa,
ou à un intervalle de temps de 5 minutes à quelques
heures.

EXEMPLE 9

On prépare les deux compositions A et B suivantes que l'on conditionne en kit :

5

COMPOSITION A

	- Acide 13-cis rétinoïque	0,025 g
	- Alcool éthylique	43,2 g
	- Eutylhydroxytoluène	0,025 g
10	- Polyéthylèneglycol 400	qsp 100 g

COMPOSITION B

15	- Minoxidil	2,2 g
	- Propylèneglycol	20 g
	- Alcool éthylique	50 g
	- Eau	qsp 100 g

20

On applique les deux compositions A et B de façon décalée dans le temps, c'est-à-dire B le matin, A le soir.

EXEMPLE 10

On prépare les deux compositions A et B suivantes que l'on conditionne en kit :

5 COMPOSITION A

- Palmitate de rétinyle	0,055 g
- DL α -écophérci	0,05 g
- Alcool éthylique	95 g
10 - Propyléneglycol	qsp 100 g

COMPOSITION B

- Minoxidil	2,2 g
- Propyléneglycol	20 g
- Alcool éthylique	50 g
15 - Eau	qsp 100 g

20

On applique les deux compositions A et B séparément ou de façon décalée dans le temps, c'est-à-dire, soit l'une après l'autre, soit A le matin, B le soir ou vice versa, ou à un intervalle de 5 minutes à quelques heures.

25

EXEMPLE 11

On prépare les deux compositions A et B suivantes que l'on conditionne en kit :

5 COMPOSITION A

- Rétinate de zinc	0,1	g
- Alcool éthylique	43	g
- Polyéthylèneglycol 400	qsp	100

10

COMPOSITION B

- Minoxidil	2,2	g
- Propylèneglycol	20	g
- Alcool éthylique	50	g
- Eau	qsp	100

20

On applique les deux compositions A et B séparément ou de façon décalée dans le temps, c'est-à-dire, soit l'une après l'autre, soit A le matin, B le soir ou vice versa, ce à un intervalle de temps de 5 minutes à quelques heures.

EXEMPLE 12

On prépare les compositions suivantes :

5

COMPOSITION A

	- Acide rétinoïque tout-trans	0,031	g
	- Butylhydroxytoluène	0,0125	g
10	- Ethanol/propylèneglycol (95:5)	qsp 100	g

COMPOSITION B

15	- 2,4-diamino 6-diéthylamino pyrimidine-3 oxyde	2,5	g
	- Propylèneglycol	20	g
	- Ethanol	50	g
	- Eau	qsp 100	g

20

On applique sur les zones alopéciques, 2 g de la composition A le matin et 2 g de la composition B le soir, tous les jours pendant 2 à 3 mois.

EXEMPLE 13

On prépare les compositions suivantes :

5 COMPOSITION A

- Rétinoate 13-cis d'hexadécyl triméthylammonium	0,15	g
- Butylhydroxytoluène	0,05	g
10 - Ethanol anhydre	qsp	100 g

COMPOSITION B

15 - Miroxidil	1,5	g
- Ethanol/propylèneglycol (95:5)	qsp	100 g

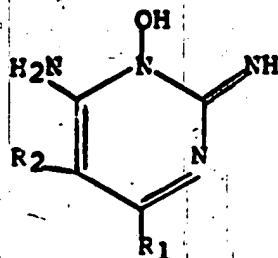
20 Cette composition en deux parties s'applique
d'une manière analgue, comme indiqué pour l'exemple 12,
et permet après un traitement de 2 à 3 mois, de freiner
sensiblement la chute des cheveux.

REVENDICATIONS

1. Association destinée à induire et à stimuler la croissance des cheveux et diminuer leur chute, caractérisée par le fait qu'elle comprend sous forme séparée :

a) un composant (A) contenant dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un rétinoïde, et

b) un composant (B) contenant dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un dérivé de pyrimidine :



(I)

15 dans laquelle R₁ désigne un groupement

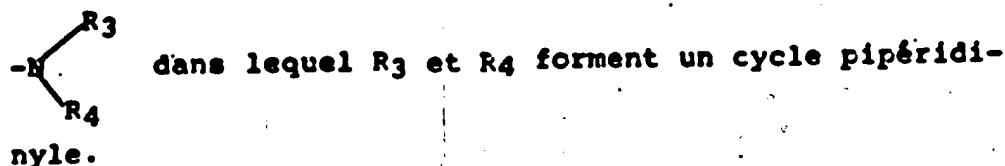


20 dans lequel R₃ et R₄ peuvent être choisis parmi l'hydrogène, un groupement alkyle, alcényle, alkylaryle ou cycloalkyle inférieur, R₃ et R₄ peuvent également former un hétérocycle avec l'atome d'azote auquel ils sont liés choisi parmi les groupements aziridinyle, azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, hexahydroazépinyle, heptaméthylèneimine, octaméthylèneimine, morpholine et alkyle inférieur-4-pipérazinyle, les groupements hétérocycliques pouvant être substitués sur les atomes de carbone par un à trois groupements alkyle inférieur, hydroxy ou alcoxy; le groupement R₂ est choisi parmi l'hydrogène, un groupement alkyle, alcényle, alkylalcoxy, cycloalkyle, aryle, alkylaryle, arylalkyle, alkylarylalkyle, alcoxyarylalkyle ou haloarylalkyle inférieur, ainsi que les sels d'addition 25 d'acides physiologiquement acceptables.

30

35

2. Association selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le dérivé de pyrimidine de formule (I) est choisi parmi les composés dans lesquels R₂ désigne hydrogène et R₁ représente un groupement

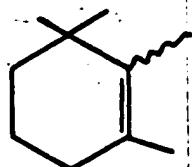


3. Association selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le rétinoïde est choisi parmi les composés de formule :

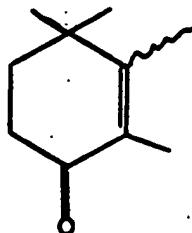


15 dans laquelle :

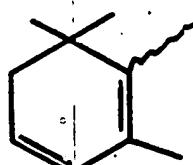
(a) A est un groupement choisi parmi les groupements de formules :



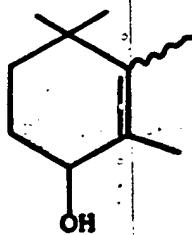
(IIIa)



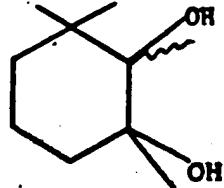
(IV)



(iiib)



(V)



(VI)

- lorsque A désigne un groupement de formule (IIIa), R est choisi parmi les groupements suivants :

CHO ; CH_2OR_5 ,

dans lequel R_5 désigne hydrogène, alkyle inférieur en 5 $\text{C}_1\text{-C}_4$;

le groupement $-\text{C}-\text{R}_6$, où R_6 désigne alkyle linéaire ou

ramifié en $\text{C}_1\text{-C}_{16}$;

CH_2SR_7 , dans lequel R_7 désigne hydrogène ou méthyle;

10 $-\text{C}-\text{X}$, dans lequel X désigne :

(i) CH_3 ;

15 (ii) OR_8 où R_8 désigne un radical alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_{15}$, arylalkyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$, éventuellement substitué sur le groupement aryle, arylcarboxyalkyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$, éventuellement substitué sur le groupement aryle, hydroxyalkyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$, amidoalkyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$;

20 (iii) NR_9R_{10} , dans lequel R_9 ou R_{10} , identiques ou différents, désignent hydrogène, alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_6$, hydroxyalkyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$, aryle éventuellement substitué;

25 R_9 ou R_{10} , pouvant représenter un hétérocycle éventuellement substitué ou pouvant former conjointement avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés un hétérocycle, lui-même éventuellement substitué;

30 (iv) le groupement N_3 ;

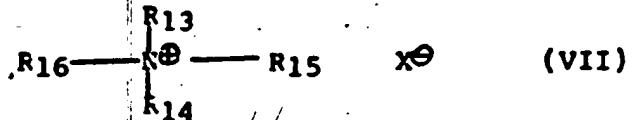
ou bien un groupement de formule $\text{CH}_2\text{NHR}_{11}$, dans lequel R_{11} désigne un radical benzoyle éventuellement substitué; .

- lorsque A désigne un groupement de formule (IIIb), (IV), (V) ou (VI), R désigne COOH ainsi que sa forme salifiée ou estérifiée;

35 (b) A est un groupement choisi parmi les groupements aryle ou aryle substitué, un hétérocycle ou

un hétérocycle substitué, un groupement aryl-hétérocycle éventuellement substitué sur l'hétérocycle ou arylhomocyclique éventuellement substitué sur le noyau aromatique, R désignant dans ce cas un groupement COOH, COOR₁₂ où R₁₂ désigne un radical alkyle en C₁-C₄ ou bien un groupement amide substitué par un groupement alkyle en C₁-C₄, ainsi que leurs sels, leurs esters, physiologiquement acceptables.

4. Association selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée par le fait que le rétinoïde est choisi parmi le rétinal, le rétinol, l'acétate, le propionate, le palmitate de rétinyle, l'acide rétinoïque sous les formes tout-trans, 13-cis, 9-cis, 11-cis, 9,13-dicis, 11,13-dicis, les rétinoates de zinc correspondants, les rétinoates d'ammonium quaternaire de formule :

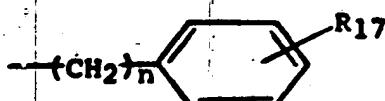


dans laquelle X[⊖] désigne un radical rétinoate tout-trans ou 13-cis; et

(i) R₁₃, R₁₄, R₁₅, identiques ou différents, désignent un groupement alcoyle linéaire en C₁-C₄ pouvant porter dans la chaîne un ou plusieurs groupement(s) hydroxyle,

R₁₆ désignant alcoyle ou alcényle linéaire en C₁₂-C₁₈;

(ii) R₁₅ désigne un groupement :



dans lequel :

n est égal à 0 ou 1,

R₁₇ représente un atome d'hydrogène, ou halogène, un groupement hydroxyle, alcoyle ou

hydroxyalcoyle en C₁-C₁₈, ou acyle en C₂-C₁₆:

R₁₃, R₁₄ et R₁₅ ayant les significations indiquées sous (i);

(iii) R₁₃ et R₁₄ peuvent former un hétérocycle aliphatique comportant éventuellement un atome d'oxygène, un atome d'azote ou un atome de soufre;

R₁₅ ou R₁₆ ayant les significations indiquées sous (i) et (ii);

le tout-trans rétinoyleoxyacétamide, le mélange des rétinoates tout-trans de 2-hydroxy 1-propyle et de 1-hydroxy 2-propyle, le 2-hydroxyéthyl tout-trans rétinoate, le 4-nitrobenzyl tout-trans rétinoate, le benzyl tout-trans rétinoate, le 4-(tout-trans rétinoyleoxyacétyl)catéchol, le 2-cyclohexyléthyl tout-trans rétinate, le 10-carboxyméthyldécyl tout-trans rétinoate, le 4-hydroxybutyl tout-trans rétinoate, le cholestéryl tout-trans rétinoate, le 4-bromobenzyl tout-trans rétinoate, le cholestéryl tout-trans rétinoylcxyacétate, le tout-trans rétinoylcxyacétyl benzène, le 4-(tout-trans rétinoyloxyacétyl)-bromo benzène, le 4-(tout-trans rétinoyloxyacétyl)-nitrobenzène, le 4-(tout-trans rétinoyloxyacétyl)benzonitrile, le tout-trans rétinoyloxyacétyl-2,4 dichlorobenzène, le N-(tout-trans rétinoyloxy)phtalimide, le N-(tout-trans rétinoyloxy)succinimide, le 4-(tout-trans rétinoyloxyacétyl)-méthoxybenzène, le 4-(tout-trans rétinoyloxyacétyl)-phénol, le 4-(tout-trans rétinoyloxyacétyl)3,4,5-triméthoxybenzène, le 4-(tout-trans rétinoyloxyacétyl)2,4,6-triméthylbenzène, le 4-(tout-trans rétinoyloxyacétyl)toluène, le 4-(tout-trans rétinoyloxyacétyl)éthoxybenzène, le 4-(tout-trans rétinoyloxyacétyl)acétoxybenzène, le 4-(tout-trans rétinoyloxyacétyl)naphthalène, le 4-(tout-trans rétinoyloxyacétyl)biphényle, le 4-(tout-trans rétinoylcxyacétyl)-2,5-diméthoxybenzène, le 1-(tout-trans

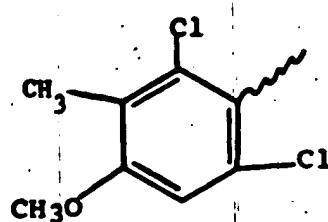
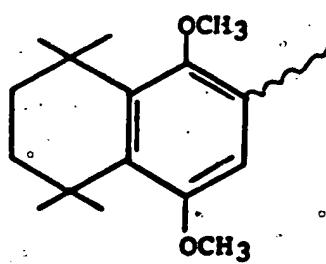
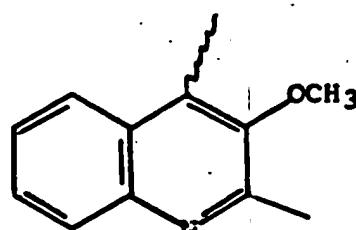
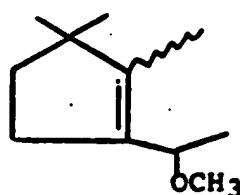
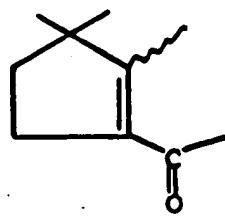
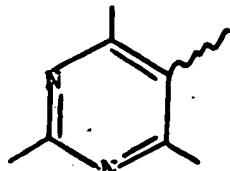
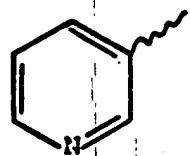
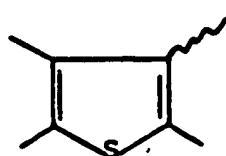
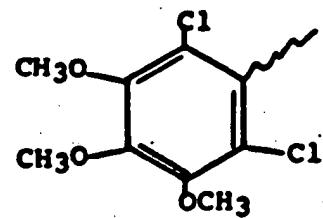
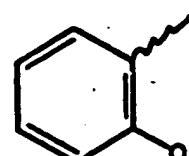
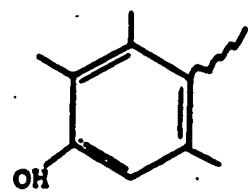
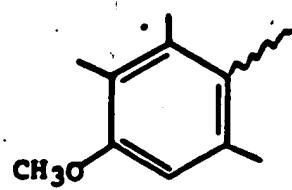
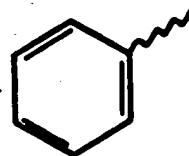
rétnoyloxyacétyl)2,4-diméthylbenzène, le 1-(tout-trans rétnoyloxyacétyl)3,4-diacétoxybenzène, le tout-trans rétinamide, le 2-hydroxyéthyl tout-trans rétinamide, le N-éthyl tout-trans rétinamide, le 4-(tout-trans rétnoyl) aminophénol, le N-méthyldiméthyldioxolane rétinamide, le N-(orthocarboxyphényl)rétinamide, le N-(p-carboxyphényl) rétinamide, le N-hydroxypropyl tout-trans rétinamide, le N-(hydroxypropyl)13-cis rétinamide, le N-(5-tétrazolyl)tout-trans rétinamide, le N-(5-tétrazolyl)13-cis rétinamide, le N-(3,4 méthylène dioxyphénylméthyl)tout-trans rétinamide, le N-(n-propyl) tout-trans rétinamide, le N-tertiobutyl tout-trans rétinamide, le N-(1,1,3,3 tétraméthyl) butyl tout-trans rétinamide, le N-(4-carboxyméthyl 3-hydroxyphényl) tout-trans rétinamide, le N-[β -(3,4 diméthoxyphényl) éthyl]tout-trans rétinamide, le 2-(tout-trans rétnoylamino) benzothiazole, le 1-(tout-trans rétnoyl) 1,2,4 triazole, le N-(tout-trans rétnoyl)imidazole, la 1-nicotinoyl 2-(tout-trans rétnoyl) hydrazine, la N-(tout-trans rétnoyl) morpholine, la trans- β -ionone (tout-trans rétnoyl) hydrazone, la N,N'-dicyclohexyl N-(tout-trans rétnoyl) urée, l'acétone (tout-trans rétnoyl) hydrazone, la N-benzoylrétnylamine, l'azoture de rétnoyle.

5. Association selon la revendication 1, caractérisée par le fait que les rétnoïdes sont choisis parmi les composés de formule (II), dans laquelle :

A désigne l'un quelconque des groupements suivants :

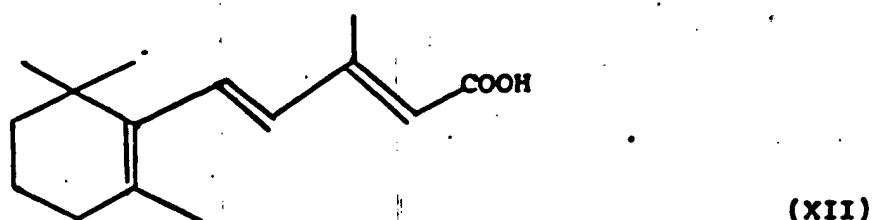
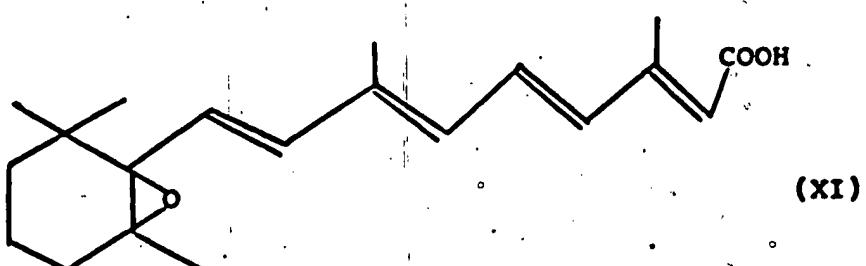
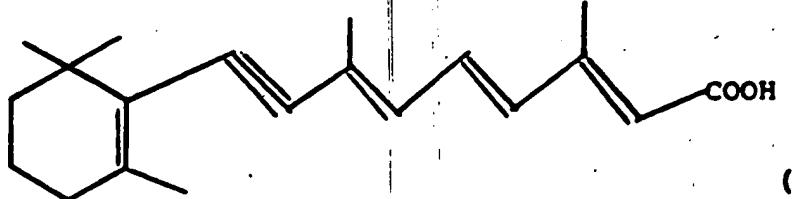
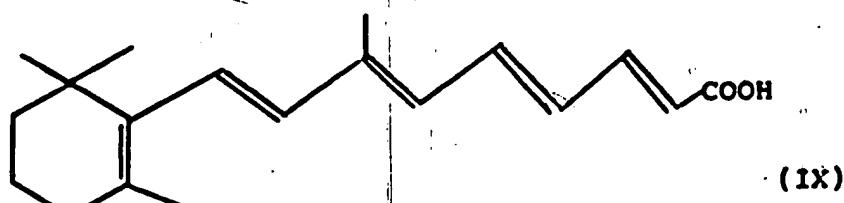
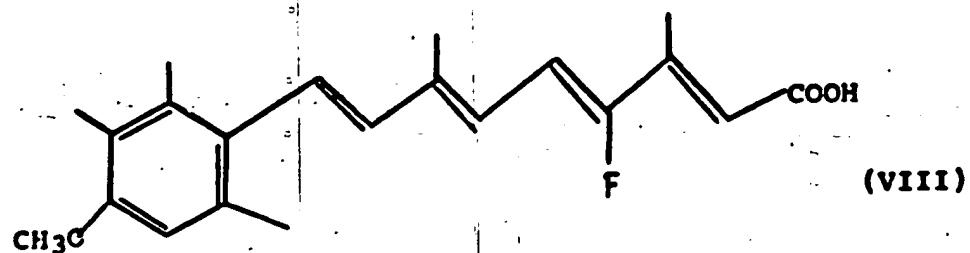
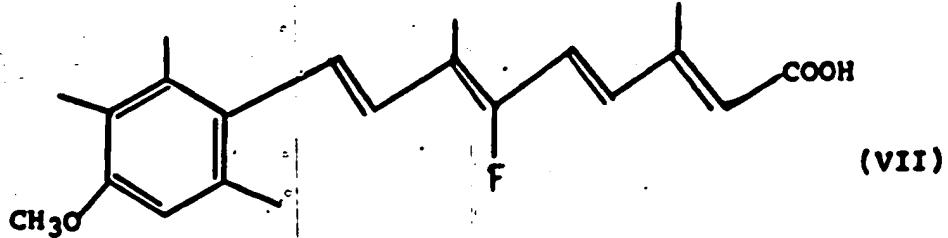
2619309

38



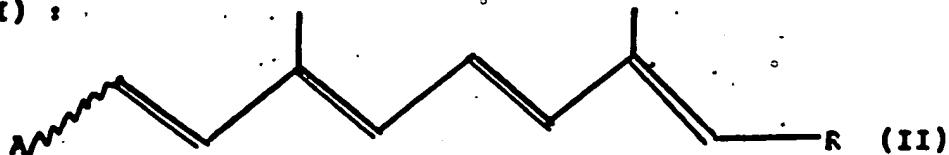
et R désigne COOH, CONHC₂H₅ ou COOC₂H₅.

6. Association selon la revendication 1,
caractérisée par le fait que le rétinoïde est choisi
parmi les composés de formules :



ainsi que leurs sels ou esters physiquement acceptables.

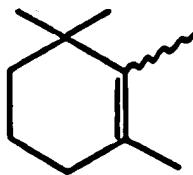
7. Association selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée par le fait que le rétinoïde est choisi parmi les composés de formule (II) :



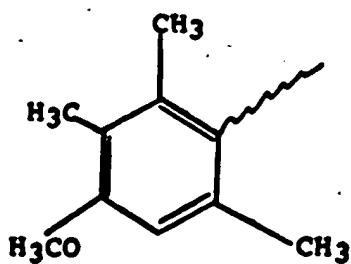
sous la forme all-trans ou 13-cis, dans laquelle R désigne un groupement



où X peut désigner un groupement OH, OY, Y désignant un groupement alkyle ayant 1 à 15 atomes de carbone, X pouvant également désigner un groupement aminé, éventuellement mono- ou disubstitué par un groupement alkyle inférieur ayant 1 à 6 atomes de carbone, R désignant également un groupement $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CHO}$, et A désignant un groupement :



ou



ainsi que les sels pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptables.

8. Association selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée par le fait que le rétinoïde est choisi parmi la trétinoïne, l'isotrétinoïne, le rétinol ou vitamine A et ses dérivés tels que

l'acétate, le palmitate ou le propionate, le motrétinide, l'étrétinate, le tout-trans rétinate de zinc.

5 9. Association selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée par le fait que les composants (A) et (B) sont destinés à être mélangés de façon extemporanée tout juste avant l'emploi.

10 10. Association selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée par le fait que les 15 composants (A) et (B) sont destinés à être appliqués de façon séparée ou décalée dans le temps.

15 11. Association selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée par le fait que le composant (A) contient le rétinoïde dans des proportions comprises entre 0,001 et 2% en poids par rapport au poids total de la composition.

20 12. Association selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée par le fait que le composant (B) contient le composé de formule (I) dans des proportions de 0,1 à 10% en poids.

25 13. Association selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisée par le fait que les milieux physiologiquement acceptables contiennent de l'eau ou un mélange d'eau et d'un écluant choisi parmi les alcoolis inférieurs, les alkyléneglycols ou les alkyléthers d'alkyléneglycol ou de dialkyléneglycol présents dans des proportions de 1 à 80% en poids par rapport au poids total de chacun des composants.

30 14. Association selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisée par le fait que la composition contient des épaississants dans des proportions de 0,1 à 5% en poids par rapport au poids total de chacun des composants.

15. Association selon l'une quelconque des

revendications 1 à 14, caractérisée par le fait que l'un ou l'autre des composants (A) ou (B) contient un ou plusieurs adjuvants choisis parmi des agents conservateurs, des agents complexants, des colorants, des agents alcalinisants ou acidifiants, des parfums, des agents tensio-actifs, anioniques, cationiques, non ioniques, amphotères ou leurs mélanges et des polymères cationiques, anioniques, non ioniques, amphotères ou leurs mélanges.

10 16. Dispositif à plusieurs compartiments, caractérisé par le fait qu'il comporte au moins deux compartiments dont l'un contient le composant (A) et l'autre le composant (B) tels que définis dans l'une quelconque des revendications 1 à 15.

15 17. Association selon l'une quelconque des revendications 1 à 15 pour son utilisation comme médicament pour induire et stimuler la croissance des cheveux et diminuer leur chute.

20 18. Utilisation de l'association selon l'une quelconque des revendications 1 à 15 pour la préparation d'un produit à deux composants (A) et (B) destiné à induire et stimuler la croissance des cheveux et diminuer leur chute, dont les composants (A) et (B) sont appliqués de façon séparée ou décalée dans le temps.

25 19. Utilisation de l'association selon l'une quelconque des revendications 1 à 15 pour la préparation d'un produit à deux composants (A) et (B) destiné à induire et stimuler la croissance des cheveux et diminuer leur chute, les composants (A) et (B) étant mélangés extemporanément tout juste avant l'utilisation.

30 20. Association selon l'une quelconque des revendications 1 à 15 pour son utilisation dans le traitement cosmétique des cheveux.

35 21. Procédé de traitement cosmétique des cheveux en vue de les embellir, caractérisé par le fait

que l'on applique sur le cuir chevelu au moins l'association telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 15 dans des étapes séparées ou décalées dans le temps.

5 22. Procédé selon la revendication 21, caractérisé par le fait que l'on applique dans un premier temps le composant (A) contenant le rétinoïde et qu'après une durée de contact de 1 minute à 12 heures, on applique le composant (B) contenant le dérivé de
10 pyrimidine de formule (I).

15 23. Procédé de traitement cosmétique des cheveux, caractérisé par le fait que l'on applique sur le cuir chevelu une composition résultant du mélange des composants (A) et (B) de l'association définis dans l'une quelconque des revendications 1 à 15.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.